

І. М. Кузьмич, О. О. Тарабрін, С. С. Щербаков,
Б. М. Тодуров, М. Г. Мельник

ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПІД КОНТРОЛЕМ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ П'ЄЗОВІСКОЗИМЕТРІЇ

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна

УДК 612.1

И. Н. Кузьмич, О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков, Б. М. Тодуров, Н. Г.
Мельник

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОД КОНТРОЛЕМ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ПЬЕЗОВИСКОЗИМЕТРИИ

У кардиохирургических больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка риск периоперационных тромботических осложнений повышен. Возникновение указанных осложнений у данных пациентов значительно ухудшает прогноз выживаемости в раннем и позднем послеоперационных периодах. С целью определения адекватности проведения тромбопрофилактики было выполнено обсервационное исследование системы гемостаза с помощью низкочастотной пьезовискозиметрии у 42 пациентов исследуемой группы в раннем послеоперационном периоде. Полученные результаты свидетельствуют, что проведенная профилактика возникновения тромботических осложнений (постоянная внутривенная инфузия малых доз нефракционированного гепарина) является адекватной. Для усовершенствования методов профилактики возникновения тромботических осложнений необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: фракция выброса левого желудочка, тромботические осложнения, кардиохирургия.

UDC 612.1

I. M. Kuzmich, O. O. Tarabrin, S. S. Scherbakov, B. M. Todurov, M. G. Melnyk PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION UNDER THE CONTROL OF LOW-FREQUENCY VISCOMETRY

In patients with reduced left ventricular ejection fraction who underwent cardiac surgery, risk of perioperative thrombotic complications is elevated. The emergence of these complications in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly impairs the survival in early and late postoperative periods. In order to determine the adequacy of thromboprophylaxis, an observational study of the hemostasis system was performed using low-frequency viscometry in 42 patients of the study group in the early postoperative period. The obtained results indicate that the prevention of thrombotic complications carried out with continuous intravenous infusion of small doses of unfractionated heparin is adequate. Further research is needed to improve the methods of preventing the thrombotic complications.

Key words: left ventricular ejection fraction, thrombotic complications, cardiac surgery.

Вступ

Сьогодні проблема розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень після хірургічних втручань залишається актуальною. Кардіохірургія все частіше пропонується літнім пацієнтам з високою коморбідністю. Безсумнівно, що частота тромбоемболічних ускладнень надалі зростатиме [1; 4].

У США щороку на венозний тромбоемболізм (ВТЕ) страждають близько 0,5 млн госпіталізованих пацієнтів [2; 7]. Сам факт госпіталізації є значним фактором ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень [2; 7]. Близько 40 % пацієнтів з ВТЕ мають симптоматику тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Випадки ТЕЛА в 30–40 % виявляються фатальними [3; 7].

Наприклад, локалізація тромбозів та емболій при інфаркті міокарда, згідно з даними розтину, у порядку спадання частоти така: пристінковий тромбоз порожнини серця (22,4 %), тромбоемболія в систему судин нирок і селезінки (11,7 %), судин легень (6,3 %), мозку (1,7 %), мезентеріальних судин (0,7 %), клубових артерій і артерій нижніх кінцівок (0,3 %) [1; 5].

Питання оптимальних режимів тромбопрофілактики досі залишається відкритим. У кардіохірургічній практиці завжди існує дилема: з одного боку, застосування антикоагулянтів і антитромботичних засобів у ранньому післяопераційному періоді може призвести до зростання частоти виникнення великих кровотеч і тампонади серця, з другого — відтермінування ранньої тромбопрофілактики веде до зростання випадків як ВТЕ, так і утворення тромбів у порожнинах серця або на імплантованих пристроях (протези клапанів, електроди електрокардіостимуляторів та ін.) [6–8].

Також застосовуються прийоми інтраопераційної профілактики утворення тромбів у порожнинах серця. Тромбоз у лівому передсерді (ЛП) є нерідким явищем у пацієнтів з хронічним захворюванням мітрального клапана і фібриляцією передсердь (ФП) [1; 6]. Зниження піка передсердної систолічної хвилі розглядається деякими авторами як предиктор формування передсердного тромбу навіть в умовах синусового ритму. За даними інших досліджень, при ФП швидкість систолічного кровотоку у вушці ЛП різко падає (менше 20–26 см/с). У зв'язку з цим дослідники обґрунтовано вважають перев'язку (резекцію, кліпування) вушк ЛП необхідною процедурою в профілактиці кардіогенних тромбоемболічних ускладнень [3–5]. Враховуючи те, що мітральні вади в більшості випадків ускладнюються ФП, було б логічно припустити, що перев'язка вушк ЛП може сприяти зниженню частоти тромбоемболічних ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді.

Пацієнти після оперативних втручань на відкритому серці в умовах штучного кровообігу (ШК) апоріорі знаходяться в протромботичному статусі, адже ШК призводить до зростання концентрації фібриногену, збільшення продукції тромбіну, тканинних факторів активації коагуляції, зниження активності системи фібринолізу. Стан підвищеного коагуляційного потенціалу починається з першого дня після операції, досягає максимуму на 3–5-й день і триває до 30 днів [7].

За даними літератури, частота розвитку асимптоматичного ВТЕ досягає 10–14 %, частота розвитку ТЕЛА становить приблизно 0,6 %. Близько половини випадків ТЕЛА є фатальними [4; 5].

Визначені фактори ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень у передопераційному, інтраопераційному та в ранньому післяопераційному періоді.

Передопераційні фактори ризику:

1. Випадки ВТЕ в анамнезі.
2. Літній вік.
3. Ожиріння.
4. Право- та лівошлуночкова серцева недостатність (СН).
5. Пролонгований ліжковий режим.
6. Пролонгована штучна вентиляція легень (ШВЛ).
7. Наявність центральних венозних катетерів (ЦВК).
8. Відміна антикоагулянтної або антиагрегантної терапії.

Інтраопераційні фактори ризику:

1. Глибока гіпотермія під час ШК.
2. Трансплантація серця.

Післяопераційні фактори ризику:

1. Гостра лівошлуночкова недостатність.
2. Ліжковий режим більше 3 діб.
3. ШВЛ більше 3 діб.
4. Повторні інтубації трахеї.
5. Наявність ЦВК більше 7 діб.
6. Погано функціонуючий ЦВК.
7. Трансфузії.
8. Ліво-, право- і бівентрикулярні пристрої механічної підтримки кровообігу.
9. Процедура екстракорпоральної мембранної оксигенації.
10. Відсутність антикоагулянтної терапії у ранньому післяопераційному періоді.

У всьому світі загальноприйнятим є застосування тромбoproфілактики у ранньому післяопераційному періоді за допомогою нефракціонованого гепарину або низькомолекулярних гепаринів. Профілактичні заходи часто посилюються застосуванням антитромботичних препаратів (аспірин, клопідогрель, тикагрелор та ін.). Тривала тромбoproфілактика найчастіше проводиться за допомогою комбінації засобів різноспрямованої дії — непрямих антикоагулянтів й антиагрегантів.

Контроль цільових рівнів адекватності антикоагулянтної терапії здійснюється за допомогою як моніторингу показників коагулограми, як-от: міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), фібриноген, активований тромбopластинний час (АЧТЧ), — так і інтегральних методів дослідження системи коагуляції (тромбоеластографія, низькочастотна п'єзовіскозиметрія).

Мета дослідження — визначити, чи є режим антикоагуляції за допомогою інфузії малих доз нефракціонованого гепарину — 10–15 тис. МО на добу або 5–7 МО/(кг·год) — у ранньому післяопераційному періоді достатнім для профілактики тромботичних і тромбоемболічних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

За період з 1.10.2016 р. по 1.08.2017 р. в ДУ «Інститут серця МОЗ України» у відділенні інтенсивної терапії для дорослих обстежено 42 пацієнти з низькою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) після коригувальних операцій на відкритому серці в умовах ШК. У ранньому післяопераційному періоді всі пацієнти отримували постійну інфузію малих доз нефракціонованого гепарину. Ефективність ан-

тикоагулянтної терапії контролювали за допомогою низькочастотної п'єзовіскозиметрії.

Усі пацієнти мали вихідну ФВ ЛШ $< 35\%$, що свідчило про виражене зниження систолічної функції серця. За NYHA, усі пацієнти належали до III–IV функціонального класу. Хворим виконані коригувальні операції на серці (табл. 1).

У 42 пацієнтів були визначені фактори ризику розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень, які підсумовані у табл. 2.

Пацієнтів транспортували з операційної до відділення інтенсивної терапії (ІТ) для дорослих у стані медикаментозного сну з підтримкою ШВЛ. Під час операції повна гепаринізація досягалася введенням гепарину дозою 3 мг/кг. Контроль гепаринізації здійснювався за допомогою визначення активованого часу згортання крові (АСТ — activated clotting time), цільові значення якого утримувалися на рівні > 400 с. Реверсія антикоагуляції досягалася введенням протаміну дозою 1 МО на 1 МО введеного гепарину. При досягненні АСТ < 120 с реверсія вважалася повною.

У відділенні ІТ перші 12 год антикоагулянтна терапія не застосовувалася. Пріоритет віддавали контролю гемостазу. Через 12 год після виїзду пацієнта з операційної розпочиналася інфузія гепарину зі швидкістю 3 МО/(кг·год) без застосування насичувальної дози за умови досягнення адекватного гемостазу й отримання нормальних показників віскозиметрії (швидкість виділення дренажами менше 0,5 мл/кг за останні 2 год). Якщо через 2 год після початку інфузії гепарину швид-

кість ексудації не збільшувалася, дозу гепарину підвищували до 5 МО/(кг·год), і така швидкість інфузії зберігалася весь час перебування пацієнта у відділенні ІТ. Контроль гепаринотерапії проводився за допомогою методу низькочастотної п'єзовіскозиметрії через 1 год після виїзду пацієнта з операційної, наступні виміри — через 12, 24 та 48 год. Результати вимірювань наведені у табл. 3.

Згідно з даними п'єзовіскозиметрії, нами відзначена динаміка показників коагуляційного й агрегантного статусу системи гемостазу. У першу годину показники системи згортання перебували в зоні незначної гіпокоагуляції та легкої гіпоагрегації. Про гіпокоагуляцію свідчить зменшення КТА, ІКД, ІПС. Ознакою гіпоагрегації є зміщення ІКК вліво. Імовірні причини цих змін — неповний реверс гепарину, введеного під час ШК, і порушення функції тромбоцитів, викликане механічним ушкодженням апаратом ШК і гіпотермією. Через 12 год стан системи гемостазу нормалізувався у 36 (85,7 %) пацієнтів, у 6 (14,4 %) пацієнтів зберігалися ознаки незначної гіпо-

Таблиця 1

**Види оперативних втручань,
виконаних у пацієнтів
досліджуваної групи, n=42**

Вид операції	Кількість пацієнтів, абс. (%)
АКШ + ПЛАЛШ	7 (16,6)
АКШ + ПЛМК (кільце)	8 (19)
АКШ + РАЛШ + т/е з ЛШ	6 (14,2)
АКШ + ЕАЕ з ВСА	7 (16,6)
ПАМК + ПЛТК	10 (23,8)
ПАК	4 (9,5)

Примітка. АКШ — аорто-коронарне шунтування; ПЛАЛШ — пластика аневризми лівого шлуночка; ПЛМК — пластика мітрального клапана; РАЛШ — резекція аневризми лівого шлуночка; т/е з ЛШ — тромбектомія з лівого шлуночка; ЕАЕ з ВСА — ендартеректомія з внутрішньої сонної артерії; ПАМК — протезування аортального та мітрального клапанів; ПЛТК — пластика трикуспідального клапана; ПАК — протезування аортального клапана.

Фактори ризику тромбоемболічних ускладнень, n=42

Фактор ризику	Кількість пацієнтів	
	абс.	%
СН (Низька ФВ ЛШ/ГЛШН/ГПШН)	42	100
ВТЕ в анамнезі	3	7,1
Ожиріння	15	35,7
Літній вік (> 65 років)	31	73,8
МА/ТП	11	26,1
Ліжковий режим (> 3 діб)	16	38
ШВЛ (> 3 днів)	6	14,3
Невдала спроба екстубації/реінтубації	10	23,8
ЦВК (> 7 діб)	16	38
Погано функціонуючий ЦВК	8	19
Трансфузії	38	90,4
ВАБК	4	9,5
Відсутність антикоагулянтної терапії в ранньому післяопераційному періоді	7	16,6

Примітка. СН — серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ГЛШН — гостра лівошлуночкова недостатність; ГПШН — гостра правошлуночкова недостатність; ВТЕ — венозна тромбоемболія; МА — миготлива аритмія; ТП — тріпотіння передсердь; ШВЛ — штучна вентиляція легенів; ЦВК — центральний венозний катетер; ВАБК — внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

Таблиця 3

Дані низькочастотної п'єзовіскозиметрії у пацієнтів досліджуваної групи, n=42

Показник	Час після оперативного втручання, год			
	1	12	24	48
ІКК	-38 [-25; -12]	-21 [-24,2; -11]	-39 [-24,1; -11,2]	-41 [-23,8; -11,1]
КТА	18,57 [21; 35]	24,33 [20,5; 33]	22,17 [20,5; 31,5]	17,47 [20,4; 31,1]
ІКД	30,10 [25,2; 46,3]	32,78 [23; 43,7]	28,68 [22,4; 41,5]	28,53 [22,2; 41]
ІПС	14,2 [11; 18,2]	16,4 [10,7; 17,1]	15,2 [10,5; 16,9]	14,9 [10,2; 16,3]
МА	452 [320; 567,5]	476 [318; 532,9]	446 [316,7; 515]	442 [313,1; 509,7]
ІРЛС	1,46	0,81	0,32	0,12

Примітка. ІКК — інтенсивність контактної коагуляції; КТА — константа тромбінової активності; ІКД — інтенсивність коагуляційного драйву; ІПС — інтенсивність полімеризації згустка; МА — максимальна амплітуда згустка; ІРЛС — інтенсивність ретракції та лізису згустка.

коагуляції за незначної кровоточивості дренажами, що потребувало додаткового введення свіжозамороженої плазми. Через 24 год на тлі інфузії гепарину проводився повторний віскозиметричний контроль. Отримані дані свідчили про наявність ознак помірної гіпокоагуляції, на що вказує зменшення КТА, ІКД, ІПС нижче нормальних величин, а також зміщення графіка віскозиметрії вправо і вниз. В останньому вимірі показників згортальної системи (через 48 год) відзначено збе-

реження як стану помірної гіпокоагуляції, так і незначного зниження агрегаційної здатності крові, що відображено в прогресуючому зниженні показників віскозиметрії.

З другої доби призначали непрямі антикоагулянти — варфарин у початковій дозі 5 мг під контролем МНВ (цільові рівні 2–2,5), антиагреганти (аспірин, клопідогрель або їх комбінація) або варфарин і клопідогрель.

У подальшому проведено контроль випадків розвитку тромботичних і тромбоемболічних ускладнень, що виникли у перші 30 днів після оперативного втручання (табл. 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Усі 42 (100 %) пацієнти мали низьку ФВ ЛШ (< 35 %), що є значущим фактором ризику виникнення тромбів у порожнинах серця. Вік більше 65 років мав 31 (73,8 %) пацієнт, 11 (26,1 %) пацієнтів мали порушення серцевого ритму у вигляді фібриляції або тріпотіння передсердь, що призводить до виникнення тромбів у передсердях і, найчастіше, їх емболізації в систему артеріальних судин великого кола кровообігу. Трансфузії отримали в інтра- або післяопераційному періоді 38 (90,4 %) пацієнтів.

Таким чином, усі пацієнти досліджуваної групи, без винятку, мали високий ризик тромботичних ускладнень у післяопераційному періоді. Практично всі хворі мали по кілька значущих факторів ризику одночасно (порушення ритму, літній вік, трансфузії). Ознаки гострої СН виявлені у всіх пацієнтів, отже, їм усім була необхідна інотропна підтримка. Це зумовлено як початково зниженою скоротливістю серця, так і гібернацією міокарда внаслідок впливу процедури ШК.

Періоди гіпотензії та гіподинамічного кровообігу також призводять до тромботичних і тромбоемболічних епізодів.

Відкладення тромботичних мас можливе в усіх камерах серця, а також на сторонніх тілах, що знаходяться в кровотоці. Найчастіше джерелами тромбозів є штучні клапани серця, ЦВК, балони для внутрішньоаортальної контрпульсації, ендокардіальні електроди. Емболізація можлива як у судини малого кола кровообігу (ТЕЛА), так і в судинні басейни великого кола (ГПМК за ішемічним типом, емболії в нирки і селезінку, систему мезентеріального кровотоку, артерії кінцівок).

З другого боку, всім пацієнтам виконані великі кардіохірургічні операції з обсяжною зоною судинних швів. Отже, всі пацієнти мали ризик виникнення великих кровотеч.

Нами використовувалася тактика постійного внутрішньовенного введення гепарину малими дозами (5 МО/(кг·год)

Таблиця 4

Випадки тромботичних і тромбоемболічних ускладнень у післяопераційному періоді, n=42

Ускладнення	Кількість пацієнтів
Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК)	0
Тромбоз штучних клапанів серця	0
Тромбоз верхівки ЛШ	1
Тромбоз вушка правого і лівого передсердь	0
Емболія артерій НК	1
Тромбоз глибоких вен НК	1
ТЕЛА	0
Тромоз вен ВК	0
Тромбоз ЦВК	1

або 8–15 тис. МО на добу). У будь-який момент, при виникненні кровотечі, ми залишали можливість нівелювання дії гепарину протаміном і відновлення гемостатичної терапії.

Для збереження прохідності аортокоронарних шунтів з другого післяопераційного дня ми починали подвійну антитромбоцитарну терапію (клопідогрель 75 мг на добу й аспірин 80 мг на добу). Така ж тактика застосовувалася до пацієнтів з ендартеректомією з сонних артерій. Пацієнтам з резекцією аневризми ЛШ, тромбектомією з ЛШ, чужорідними імплантатами (кільця Карпентьє, штучні клапани серця) з другого дня починали паралельно з гепарином антикоагулянтну терапію непрямыми антикоагулянтами (варфарин 5 мг на добу).

Контроль ефективності антитромботичної терапії проводився за допомогою як рутинних тестів, так і низькочастотної п'єзовіскозиметрії. Для визначення ефективності антиагрегантної терапії рутинні методики не використовувалися, застосування антиагрегантів мало емпіричний характер. Дозування непрямих антикоагулянтів підбирали під контролем МНВ після переведення пацієнтів з відділення ІТ. Цільові рівні МНВ становили 2,5–3,5 залежно від виду операції. Контроль гепаринотерапії проводився під контролем АЧТЧ. При референтних значеннях 25–35 с у 34 (81 %) пацієнтів АЧТЧ залишалось у межах нормальних величин. У 8 (19 %) пацієнтів АЧТЧ було трохи подовжене і становило (38 ± 4) с.

При контролі ефективності гепаринотерапії за допомогою низькочастотної п'єзовіскозиметрії у всіх 42 пацієнтів зафіксовано ознаки помірної гіпокоагуляції та гіпоагрегації.

У 4 (9,5 %) пацієнтів досліджуваної групи виявлені тромботичні ускладнення. У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено тромбоз верхівки лівого шлуночка на фоні низького серцевого викиду і зниженої скоротливої функції міокарда (ФВ ЛШ < 19 %). Тромботичні нашарування були виявлені при контрольній ехокардіографії, що потребувало збільшення швидкості інфузії гепарину до 30 тис. МО на добу. Через 4 дні при контрольній ехокардіографії тромбів не виявлено (спонтанний лізис). У 1 (2,4 %) пацієнта розвинулася клініка тромбоемболії загальної стегнової артерії на тлі проведення внутрішньоаортальної балонної контрпульсації, з приводу чого виконана тромбекстракція. У 1 (2,4 %) пацієнта виявлено субклінічний тромбоз глибоких вен гомілки при контрольному дуплексному дослідженні, ще у одного пацієнта — тромботичні відкладення на верхівці ЦВК, який був видалений без наслідків для хворого. Життєзагрожуючих тромбозів і тромбоемболій у пацієнтів досліджуваної групи не зареєстровано.

Висновки

Постійна інфузія низьких доз нефракціонованого гепарину (5 МО/(кг·год)) є прийнятною тактикою тромбопрофілактики в кардіохірургії, особливо у пацієнтів з високим ризиком великих кровотеч і тромботичних ускладнень. Особливо ретельно тромбопрофілактику потрібно проводити пацієнтам з низькою ФВ ЛШ, що мають клініку гострої серцевої недостатності.

Метод низькочастотної п'єзовіскозиметрії є ефективним інструментом контролю антитромботичної терапії. З його допомогою можна виявляти зміни як тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Він дозволяє контролювати активність фібринолітичної системи, є більш чутливим до змін коагуляційного статусу порівняно зі звичайною методикою контролю АЧТЧ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation: importance of atrial fibrillation / D. Bially, M. Lehmann, D. Schumacher [et al.] // J Am Coll Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 41A.
2. *Blackshear J. L.* Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation / J. L. Blackshear, J. A. Odell // *Ann Thorac Surg.* – 1996. – Vol. 61. – P. 755–759.
3. *Cerebral Embolism Task Force.* Cardogenic brain embolism (2nd report) // *Arch Neurol.* – 1989. – Vol. 46. – P. 727–743.
4. *Davis C. A.* Compliance of left atrium with and without left atrial appendage / C. A. Davis III, J. C. Rembert, J. C. Greenfield, Jr. // *Am J Physiol.* – 1990. – Vol. 72, N 1. – P. 1006–1008.
5. *Disesa V. J.* Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler // V. J. Disesa, S. Tam, L. H. Cohn // *Ann Thorac Surg.* – 1988. – Vol. 46. – P. 652–653.
6. *European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT).* Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 1258–1262.
7. *Fiore L. D.* Anticoagulation: risks and benefits in atrial fibrillation / L. D. Fiore // *Geriatrics.* – 1996. – Vol. 51, N 6. – P. 71–83.
8. *Fisher C. M.* Reducing risk of cerebral embolism / C. M. Fisher // *Geriatrics.* – 1979. – Vol. 34. – P. 59–66.

REFERENCES

1. Bially D., Lehmann M., Schumacher D. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 41A.
2. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 755-759.
3. Cerebral Embolism Task Force. Cardogenic brain embolism (2nd report), 1989. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-743.
4. Davis C.A. III, Rembert J.C., Greenfield J.C., Jr Compliance of left atrium with and without left atrial appendage. *Am J Physiol* 1990; 72(1): 1006-1008.
5. Disesa V.J., Tam S., Cohn L. H. Ligation of the left atrial appendage using an automatic surgical stapler. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 652-653.
6. European Atrial Fibrillation Trial Study Group (EAFT). Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1258-1262.
7. Fiore L.D. Anticoagulation: risks and benefits in atrial fibrillation. *Geriatrics* 1996; 51(6): 71-83.
8. Fisher C.M. Reducing risk of cerebral embolism. *Geriatrics* 1979; 34: 59-66.

Надійшла до редакції 27.08.2017

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Суслов,
дата рецензії 13.09.2017